

**PCT**  
 WELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM  
 Internationales Büro  
 INTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE  
 INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)



6

(51) Internationale Patentklassifikation <sup>6</sup> : <b>A61F 2/28, 2/30, A61L 27/00</b>	<b>A1</b>	(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: <b>WO 98/52498</b>  (43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 26. November 1998 (26.11.98)
(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/DE98/01402  (22) Internationales Anmeldedatum: 22. Mai 1998 (22.05.98)  (30) Prioritätsdaten: 197 21 661.7      23. Mai 1997 (23.05.97)      DE  (71)(72) Anmelder und Erfinder: JANSSON, Volkmar [DE/DE]; Frauwiesenweg 1a, D-82205 Gilching (DE). ZIMMER, Markus [DE/DE]; Reutbergstrasse 27, D-83666 Waakirchen (DE).  (74) Anwalt: HAFT, VON PUTTKAMER, BERNGRUBER, CZY- BULKA; Franziskanerstrasse 38, D-81669 München (DE).	(81) Bestimmungsstaaten: CN, JP, US, europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).  <b>Veröffentlicht</b> <i>Mit internationalem Recherchenbericht.          Vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche zugelassenen          Frist; Veröffentlichung wird wiederholt falls Änderungen          eintreffen.</i>	

(54) Title: REPLACEMENT STRUCTURES FOR BONES AND CARTILAGE

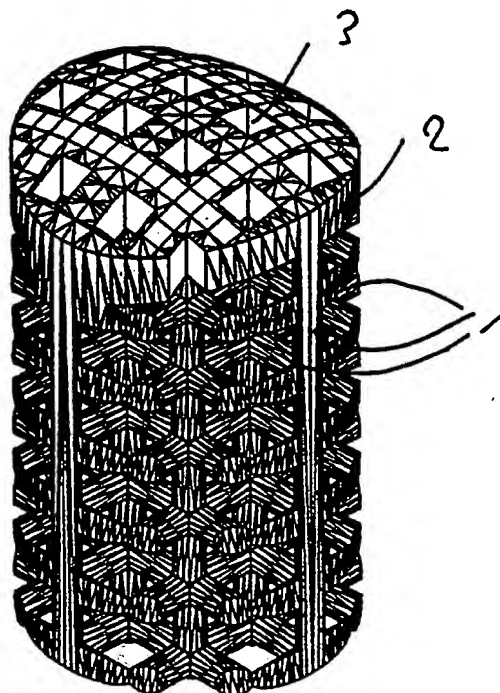
(54) Bezeichnung: KNOCHEN- UND KNORPEL-ERSATZSTRUKTUREN

(57) Abstract

The invention relates to novel materials for replacement of bones or cartilages, characterized primarily by their unique structure comprising substances known per se. Since these structures can be produced by selecting the suitable physical and geometric parameters, it is possible to manufacture implants either to replace bone and cartilage or to manufacture cartilage bone composite implants which closely resemble the relevant natural bones or cartilages in terms of elasticity, porosity and solidity and which behave in a similar biological manner to the direct in vivo environment.

(57) Zusammenfassung

Die Erfindung betrifft neuartige Materialien für den Ersatz von Knochen oder Knorpeln, die sich in erster Linie durch ihre einzigartige Struktur an sich bekannter Werkstoffe auszeichnen. Da diese Strukturen durch Auswahl der geeigneten physikalischen und geometrischen Parameter gezielt hergestellt werden können, ist es möglich, Implantate für den Ersatz von Knochen, Knorpeln oder Knochen-Knorpel-Verbundimplantaten herzustellen, die die betreffenden natürlichen Knochen oder Knorpel in ihren Elastizitäts-, Porositäts- und Festigkeitseigenschaften und damit auch dem biologischen Verhalten ihrer unmittelbaren Umgebung in vivo sehr nahekommen.



# **LEDIGLICH ZUR INFORMATION**

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AL	Albanien	ES	Spanien	LS	Lesotho	SI	Slowenien
AM	Armenien	FI	Finnland	LT	Litauen	SK	Slowakei
AT	Österreich	FR	Frankreich	LU	Luxemburg	SN	Senegal
AU	Australien	GA	Gabun	LV	Lettland	SZ	Swasiland
AZ	Aserbaidschan	GB	Vereinigtes Königreich	MC	Monaco	TD	Tschad
BA	Bosnien-Herzegowina	GE	Georgien	MD	Republik Moldau	TG	Togo
BB	Barbados	GH	Ghana	MG	Madagaskar	TJ	Tadschikistan
BE	Belgien	GN	Guinea	MK	Die ehemalige jugoslawische	TM	Turkmenistan
BF	Burkina Faso	GR	Griechenland		Republik Mazedonien	TR	Türkei
BG	Bulgarien	HU	Ungarn	ML	Mali	TT	Trinidad und Tobago
BJ	Benin	IE	Irland	MN	Mongolei	UA	Ukraine
BR	Brasilien	IL	Israel	MR	Mauritanien	UG	Uganda
BY	Belarus	IS	Island	MW	Malawi	US	Vereinigte Staaten von
CA	Kanada	IT	Italien	MX	Mexiko		Amerika
CF	Zentralafrikanische Republik	JP	Japan	NE	Niger	UZ	Usbekistan
CG	Kongo	KE	Kenia	NL	Niederlande	VN	Vietnam
CH	Schweiz	KG	Kirgisistan	NO	Norwegen	YU	Jugoslawien
CI	Côte d'Ivoire	KP	Demokratische Volksrepublik	NZ	Neuseeland	ZW	Zimbabwe
CM	Kamerun		Korea	PL	Polen		
CN	China	KR	Republik Korea	PT	Portugal		
CU	Kuba	KZ	Kasachstan	RO	Rumänien		
CZ	Tschechische Republik	LC	St. Lucia	RU	Russische Föderation		
DE	Deutschland	LI	Liechtenstein	SD	Sudan		
DK	Dänemark	LK	Sri Lanka	SE	Schweden		
EE	Estland	LR	Liberia	SG	Singapur		

## Knochen- und Knorpel-Ersatzstrukturen

Die Erfindung betrifft neuartige Materialien für den Ersatz von Knochen oder Knorpeln, die sich in erster Linie durch ihre einzigartige Struktur an sich bekannter Werkstoffe auszeichnen.

Dabei ist es vor allem die Struktur, welche die mechanischen und elastischen Eigenschaften der Werkstoffe bestimmt. Da diese Strukturen durch Auswahl der geeigneten physikalischen und geometrischen Parameter gezielt hergestellt werden können, ist es möglich, Implantate für den Ersatz von Knochen-, Knorpeln oder Knochen-Knorpel-Verbundimplantaten herzustellen, die den betreffenden natürlichen Knochen oder Knorpeln in ihren Elastizitäts-, Porösizitäts- und Festigkeitseigenschaften und damit auch dem biologischen Verhalten ihrer unmittelbaren Umgebung in vivo sehr nahe kommen.

In der Pathogenese der Arthrose aber auch bei posttraumatischen Zuständen und bei ausgelockerten Endoprothesen spielen Knochen- und Knorpeldefekte eine zentrale Rolle. Zur Deckung von Knochendefekten wird zum einen autologer oder homologer Knochen oder aber es werden Knochenersatzmaterialien verwendet. Während autologer Knochen nicht unbegrenzt zur Verfügung steht, müssen bei homologen Knochentransplantaten infektiologische Gesichtspunkte (z.B. HIV-Infektion) sowie logistischen Probleme (Führung einer Knochenbank) bedacht werden. Auch ist die Verfügbarkeit homologen Knochens ebenfalls limitiert.

Aber auch Knochenersatzwerkstoffe sind nicht unproblematisch. Bedingt durch das Ausgangsmaterial (z. B. Korallen, Tierspongiosa) sind die gewonnenen Materialien sehr inhomogen und sehr klein. Materialien auf Hydroxylapatitbasis werden

zudem praktisch nicht resorbiert und stellen auf Dauer einen Fremdkörper dar. Große Defekte lassen sich zudem nur durch Einlegen mehrerer Knochenersatzstücke decken, ein mechanisch belastbares Lager, z.B. zur Aufnahme einer Endoprothese, läßt sich so nur schwer erzielen. Zudem besteht bei den aus natürlichen Ausgangsmaterialien hergestellten Knochenersatzwerkstoffen ein weiteres grundsätzliches Problem: Der Knochen, der in die Poren des Ersatzmaterials einwächst, stellt die Negativstruktur des Ausgangsmaterials dar, wünschenswert wäre aber, wenn der neu gebildete Knochen die Architektur des Ersatzwerkstoffes annehmen könnte, die aber von der -nicht resorbierbaren - Ersatzstruktur belegt ist.

Aus einer Reihe von Untersuchungen ist außerdem bekannt, daß insbesondere die Porengröße für das Einwachsen des Knochens kritisch ist (Kühne J-H et al. 1994, Acta Orthop Scand. 65(3):246-252). Ersatzmaterialien, bei denen die resultierende Porengröße eher das zufällige Resultat des Ausgangsproduktes oder des Verarbeitungsprozesses (z.B. Aufschäumen) ist, weisen daher oft .sehr schwankende Porengrößen auf. Auch das Verhältnis des Volumens der Ersatzstruktur zu dem freien Volumen, das dem Knochen zum Einwachsen zur Verfügung steht, ist bei diesen zufällig hergestellten Produkten ungünstig: Zu fordern ist, daß der Ersatzwerkstoff bei einer absolut offenporigen Grundstruktur mit minimalem Werkstoffvolumen nur Poren enthält, die bestimmte Größen nicht unter- bzw. überschreiten. Als minimale Porengröße dürften 150 µm, als maximale Größe 3 mm gelten. An den Stellen jedoch, an denen kein Knochenwachstum erfolgen soll (z.B. damit Blutgefäße in diese Struktur einsprossen können), muß in der Knochenersatzstruktur ein Kanalsystem mit entsprechend weitem Durchmesser angelegt werden, wobei hier als Maß 1 - 5 mm sinnvoll erscheinen. Außerdem ist zu fordern, daß die Knochenersatzstruktur gewissen mechanischen Anforderungen entspricht: Zum einen muß mit diesen Strukturen zwar direkt postoperativ eine mechanische Stabilität erreicht werden

können (z.B. beim Einsatz dieser Strukturen beim Endoprothesenwechsel zur stabilen Verankerung eines erneut eingebrachten Implantates), zum anderen muß innerhalb der Struktur eine mechanische Belastung der einsprossenden Bindegewebszellen erfolgen, damit diese sich unter der Belastung zu tragfähigem Knochen differenzieren können. Der E-Modul dieser Strukturen sollte daher unter dem E-Modul des zu ersetzenden Knochen bleiben, diesen aber sinnvollerweise nicht wesentlich mehr als zu 60% unterschreiten. Da die Knochenstruktur jedoch sehr variabel ist und der E-Modul zwischen ca. 100 MPa (weicher spongiöser Knochen) und 20.000 MPa (harter kortikaler Knochen) schwankt, lassen sich diese Anforderungen mit den bisherigen Knochenersatzwerkstoffen nicht erfüllen.

Ein weiteres Problem stellen Knorpeldefekte dar. Dabei können Zerstörungen des Gelenkknorpels lokal begrenzt bleiben (z.B. Osteochondrosis dissecans) oder aber bei der manifesten Gelenksarthrose das gesamte Gelenk betreffen. In der Vergangenheit sind eine Reihe von Versuchen unternommen worden, Knorpeldefekte durch externe Züchtung von Knorpelzellen zu decken. Dabei werden patienteneigene Knorpelzellen entnommen, in Zellkultur vermehrt und anschließend in einer zweiten Operation in die Knorpeldefekte verbracht, indem sie dort mit geeigneten Bioklebern angeklebt oder aber unter einem über den Defekt vernähten Periostlappen verbracht werden. Außer dem Nachteil der zwei Operationen besteht bei dieser Methode das Problem, daß die Zellen am Ort der Gelenkschädigung verbleiben, dort angehen, wachsen und den Gelenkdefekt schließlich überbrücken müssen. Dieses ist oft nicht zu erreichen. Eine der Ursachen dürfte dabei sicher das zerstörte Knochenlager am Ort des Gelenkdefektes sein, an dem ja der ursprüngliche - und ursprünglich gesunde! - Knorpel ebenfalls nicht überlebt hat. Eine Übersicht über die zur Zeit diskutierten Verfahren zur Knorpelzelltransplantation findet

sich in: Mesmer K, Gillquist J (1996) Cartilage Repair, a critical review. Acta Orthop Scand. 67(5):523529.

Eigene Beobachtungen an explantierten gelockerten Knieendoprothesen zeigen jedoch ein hochinteressantes Phänomen: Kommt es bei Knieendoprothese nicht zu einer kompletten Auslockerung~ sondern zu einer Mikrolockerung des Implantates, bei der das Implantat noch in seiner Lage verbleibt, aber im Zehntelmillimeterbereich in seinem Auflager hin- und herrutscht, so kommt es bei den druckbelasteten Stellen zwischen Implantat und Knochen zu einer Umdifferenzierung des im Rahmen der Lockerung gebildeten Bindegewebes: Es bildet sich an diesen Stellen Knorpelgewebe, der von uns mit Hilfe immunhistchemischer Methoden teilw-se als hyaliner Knorpel (entspricht Gelenkknorpel) gefunden wurde. Das ist insofern bemerkenswert, als nach bisheriger Überzeugung hyaliner Knorpel nicht neu entstehen kann, sondern bei reparativen Gelenkknorpelprozessen immer nur minderwertiger Faserknorpel entsteht. Diese Beobachtungen stehen aber durchaus im Gleichklang mit tierexperimentellen Untersuchungen: Wird in den Kondylus eines Kaninchenknies ein Loch in die Gelenkfläche gebohrt (sogen. "Leerlochversuch"), so bildet sich in diesem Loch aus dem einsprossenden Fasergewebe durchaus ein hyaliner Knorpel, der aber im Lauf weniger Wochen zu Faserknorpel degeneriert. Die Zusammenschau dieser Befunde mit den eigenen Beobachtungen läßt den Schluß zu, daß zur stabilen Ausdifferenzierung 15 einer hyalinen Knorpelschicht eine bestimmte mechanische Belastung dieser Knorpelschicht erforderlich ist, die bei den Leerlochversuchen im Kaninchenkondylus nicht gegeben ist (fehlender mechanisch tragfähiger Unterbau, da der Knochen unterhalb der Knorpelschicht ebenfalls weggefräst wird), der aber bei den mikrogelockerten Prothesen jedoch gegeben war.

Diese Beobachtungen kann man in einem "Knorpelersatzmodell" umsetzen, indem man eine implantationsfähige Matrixstruktur

erzeugt, die einerseits aus einer mechanisch belastbaren "Knochenersatzstruktur" sowie einer "Knorpelersatzstruktur" besteht. Es ist naheliegend zu vermuten, daß die mechanische Belastung der Zellen in diesen Schichten im physiologischen Bereich der Belastung des entsprechenden Gelenkes liegen sollte.

Eine prinzipielle Darstellung einer solchen "Gelenkersatzstruktur" findet sich auch schon in: Bittmann P, Müller W: Sulzer Technical Review, Info direct, Sulzer Innotec AG, Postfach 414, CH-8401 Winterthur, 1996. Die angegebenen Strukturen sind jedoch unstrukturiert und für die externe Zellbeladung mit Knochen- und Knorpelzellen vorgesehen. Zu fordern ist jedoch für den direkt implantierbaren "biologischen Gelenkersatz" ein ~ 5 Knochenersatzstruktur mit den oben angegebenen Forderungen mechanischer Simulation des Ersatzlagers mit den angesprochenen Problemen der Porengröße, Volumen der Ersatzstruktur sowie der dem Knochen angepaßten mechanischen Steifigkeit, in Kombination mit einer "Knorpelersatzstruktur", die ganz bestimmte mechanische Eigenschaften erfüllen muß:

- definierter E-Modul unterhalb des E-Moduls hyaliner Gelenkschichten (ca. 34 MPa); vernünftigerweise sollte hier ein E-Modul (s.o.: Knochenersatzstruktur) von 0.2 - 1.0 des E-Moduls hyaliner Gelenkschichten angestrebt werden, damit die einsprossenden Stammzellen sich unter der mechanischen Belastung zu hyalinen Gelenkknorpel umdifferenzieren können.
- definierter mechanischer Unterbau der Knochenersatzstruktur, damit sofort nach Einsprossen der Stammzellen ein mechanisch wirksamer Druck auf die Zellen ausgeübt werden kann.
- eine möglichst hochgradig offenporige Struktur der Knorpelersatzstruktur, die insbesondere Raum zur Ausbildung der charakteristischen Säulenstruktur des hyalinen

Gelenkknorpels mit der typischen bogenförmigen Faserstruktur läßt.

Vor allem aber ist eine höchstgradige "Struktureinheit" der Knorpelersatzstruktur mit exakt definierten mechanischen und geometrischen Eigenschaften wichtig. Zufällige geometrische Strukturen mit lokal zufällig wechselnden mechanischen Eigenschaften sind ungeeignet, da sich hyaliner Knorpel nur unter wohl definierten mechanischen Bedingungen innerhalb enger Grenzen bilden kann.

Da Knorpelzellen sich "in vivo" bilden können, ist der in Bittmann P, Müller W (1996) Sulzer (s.o.) beschriebene Weg des biologischen Gelenkersatzes mit externer Knorpelzüchtung und anschließender Beimpfung der Ersatzstrukturen mit diesen Zellen gar nicht erforderlich: Auch die in der Gelenkschicht angegebene homogene Füllung mit Agar (zum Anzüchten der Knorpelzellen in dieser Schicht) ist nicht erforderlich, ja sogar schädlich, da sie (beim direkten biologischen Gelenkersatz) das Hineinlaufen des Knochenmarkblutes aus dem Knochenmark in diese Knorpelersatzstruktur und damit das Einsprossen der Stammzellen in diese Schicht nur verhindern würde.

Die oben geschilderten Probleme des Knochen- und Knorpelersatzes sowie des biologischen Gelenkersatzes werden erfindungsmäßig gelöst, indem mit Hilfe eines geeigneten Herstellungsverfahrens geordnete Strukturen hergestellt werden, deren Eigenschaften bezüglich ihrer mechanischen Elastizität und Porosität definiert sind und den oben angegebenen Anforderungen entsprechen. Da es sich bei dieser vorgestellten Klasse von Ersatzwerkstoffen nicht mehr um "Werkstoffe" im klassischen Sinn handelt (der verwendete Werkstoff stellt nur eine der wesentlichen Eigenschaften, die geometrische Struktur die andere wesentliche Eigenschaft dar), wird im Folgenden nicht mehr von "Ersatzwerkstoffen" (wie



bisher in der Literatur üblich) sondern von "Ersatzstrukturen" gesprochen, so wie dieses bei der Beschreibung der zu fordernden Strukturen bereits geschehen ist.

Gegenstand der Erfindung ist somit ein Knochen- bzw. Knorpelimplantat auf Basis eines dreidimensionalen Gitters bestehend im wesentlichen aus einer Vielzahl von regelmäßig angeordneten Stäben aus einem teilweise oder vollständig bioresorbierbaren Werkstoff, die eine geometrische dreidimensionale Struktur aus annähernd identischen Einheiten mit Zwischenräumen bilden, wobei besagte Struktur in Bezug auf Elastizität und Festigkeit auf das Gewebe abgestimmt ist, das es ersetzen soll.

Insbesondere ist Gegenstand der Erfindung ein Implantat, welches dadurch gekennzeichnet ist, daß die Stäbe aus kugelförmigen oder zylindrischen Untereinheiten zusammengesetzt sind.

Insbesondere ist Gegenstand der Erfindung ein Implantat, welches dadurch gekennzeichnet ist, daß die Stäbe aus einem der folgenden Werkstoffe bestehen: Poly-DLactide, Poly-L-Lactide, Poly-DL-Lactide, Hydroxylapatite, Calciumphosphate oder Mischungen, die im wesentlichen Calciumphosphate bzw. Hydroxylapatite enthalten, Collagen, Agar oder Gelatine.

Entsprechende Werkstoffe sind beispielsweise aus der WO 96/36562 oder der EP 0 543 765 bekannt. Auch entsprechende Werkstoffe aus resorbierbaren Polymermaterialien sind grundsätzlich geeignet

Insbesondere ist Gegenstand der Erfindung ein Implantat, welches dadurch gekennzeichnet ist, daß die äußere Geometrie der Struktur des Implantats der Struktur des zu ersetzenden individuellen Knochen/Knorpel-Gewebes angepaßt ist, so daß das

15 Implantat aus Struktureinheiten mit regional unterschiedlichen geometrischen Parametern besteht. Die erforderlichen Daten können dabei aus der Struktur der Knochen bzw. Knorpel der einzelnen Patienten präoperativ mittels bekannter, ggf. computerunterstützter Methoden gewonnen werden, z. B. mittels 3D-CTRekonstruktion.

Insbesondere ist Gegenstand der Erfindung ein Implantat, welches dadurch gekennzeichnet ist, daß die Stäbe entsprechend der geforderten Festigkeit und Elastizität in den jeweiligen Bereichen des Implantats unterschiedliche Dicke besitzen und/oder daß die Abstände der Gitterstäbe in den jeweiligen Bereichen des Implantats unterschiedlich sind. Durch Auswahl der Dicke, des Werkstoffes und des Stababstandes können für einen bestimmten Bereich selektiv die notwendigen Eigenschaften erzeugt werden.

Insbesondere ist Gegenstand der Erfindung ein Implantat, welches dadurch gekennzeichnet ist, daß das Elastizitätsmodul des Implantats mindestens 60 % des Elastizitätsmoduls des jeweiligen natürlichen Knochens und mindestens 20 % des jeweiligen natürlichen Knorpels ist. Wünschenswert sind jedoch Elastizitätsmodule, die nur um etwa 10 bis 30 % geringer sind als die des natürlichen Materials.

Insbesondere ist Gegenstand der Erfindung ein Knochenimplantat, welches dadurch gekennzeichnet ist, daß das dreidimensionale Gitter gebildet ist aus Einheiten von jeweils drei um etwa 90° zueinander versetzt angebrachten Stäben und die so gebildete geometrische Struktur annähernd senkrecht zueinander stehenden Ebenen von Stabreihen mit Zwischenräumen aufweist, in die natürliches Knochengewebe einwachsen kann, wobei eine der drei Stabreihen-Ebenen annähernd parallel zu der mechanischen Hauptspannungsrichtung des zu ersetzenden Knochens ist. Erfindungsgemäß sind auch solche Strukturen mit eingeschlossen, in welchen auch andere als rechte Winkel

auftreten, vorzugsweise aber Strukturen mit Winkeln zwischen 60 und 90° mit den entsprechenden komplementären Winkeln.

Besonders geeignet sind auch sogenannte Scherengitterstrukturen.

Insbesondere ist Gegenstand der Erfindung somit ein Knochenimplantat, welches dadurch gekennzeichnet ist, daß das dreidimensionale Gitter gebildet ist aus Einheiten von jeweils drei um etwa 90° zueinander versetzt angebrachten Stäben und die so gebildete geometrische Struktur annähernd senkrecht zueinander stehenden Ebenen von Stabreihen mit Zwischenräumen aufweist, in die natürliches Knochengewebe einwachsen kann, wobei eine der drei Stabreihen-Ebenen um etwa 45° zu der mechanischen Hauptspannungsrichtung des zu ersetzenden Knochens versetzt ist, und so ein dreidimensionales Scherengitter vorliegt.

Ferner sind Gegenstand der Erfindung Knochenimplantate, welche vorzugsweise ein Elastizitätsmodul in einem Bereich von 50 bis 20.000 N/mm<sup>2</sup> (= MPa) aufweisen. Generell sollten diese Werte zwischen 30 und etwa 35.000 N/mm<sup>2</sup> liegen, wobei bei Ersatz von spongiösen Knochen ein Elastizitätsmodul zwischen 30 und 200, vorzugsweise 60 und 100 N/mm<sup>2</sup> und bei Ersatz von kortikalen Knochen entsprechende Werte zwischen 4.000 und 35.000 N/mm<sup>2</sup>, vorzugsweise zwischen 5.000 und 20.000 N/mm<sup>2</sup> vorliegen sollten.

Die Abstände zwischen den einzelnen Stäben in den erfindungsgemäßen Strukturen bilden Zwischenräume oder Poren, deren Durchmesser bestimmte Werte nicht unter- noch überschreiten sollte. Bei Knochenimplantaten liegt dieser Porendurchmesser zwischen 50 µm und 5mm, vorzugsweise zwischen 150 µm und 1 mm, bzw. zwischen 150 µm und 3 mm. In den erfindungsgemäßen Knochenstrukturen sollten auch Bereiche vorgesehen sein, in die Gefäßzellen, wie z. B. Blutgefäße,

einwachsen können. Die Durchmesser der Zwischenräume sollten hier erfindungsgemäß zwischen 500  $\mu\text{m}$  bis 5 mm, vorzugsweise zwischen 1 mm und 5 mm liegen.

Somit ist Gegenstand der Erfindung auch ein Knochenimplantat, welches dadurch gekennzeichnet ist, daß die von den Stäben gebildeten Zwischenräume (Poren) einen Durchmesser von 150  $\mu\text{m}$  bis 3 mm aufweisen für Bereiche, in denen natürliches Knochengewebe einwachsen soll, und 1 bis 5 mm für Bereiche, in denen Gefäßzellen einwachsen sollen. Die Durchmesser der Stäbe können ebenfalls unterschiedlich sein. Erfindungsgemäß kann die Stabdicke nicht nur zwischen den verschiedenen Implantaten, sondern auch innerhalb eines Implantats, aber auch innerhalb eines einzelnen Stabes variieren. Die Auswahl der Stabdicke steht mit den geforderten physikalischen Eigenschaften des Implantats im Zusammenhang. Auch die Art des zur Verwendung kommenden Werkstoffes kann die Änderung der Stabdicke notwendig machen. Erfindungsgemäß variiert die Stabdicke zwischen 10  $\mu\text{m}$  und 3 mm, vorzugsweise zwischen 50  $\mu\text{m}$  und 2 mm, besonders bevorzugt zwischen 100  $\mu\text{m}$  und 1 mm.

Insbesondere ist Gegenstand der Erfindung somit ein entsprechendes Knochenimplantat, welches dadurch gekennzeichnet ist, daß der Durchmesser der Stäbe zwischen 50  $\mu\text{m}$  und 2 mm liegt.

Ferner ist Gegenstand der Erfindung somit ein Knorpelimplantat, welches dadurch gekennzeichnet ist, daß das dreimensionale Gitter gebildet ist aus Ebenen von jeweils um etwa 90° zueinander versetzt angebrachten, annähernd parallel auf Abstand liegenden Stäben, und die dadurch entstehende geometrische Struktur Zwischenräume aufweist, in die das natürliche Knorpelgewebe einwachsen kann, wobei die Anordnung der Stabreihen-Ebenen annähernd senkrecht zu der mechanischen Hauptspannungsrichtung der zu erwartenden Belastung ist.

Insbesondere ist Gegenstand der Erfindung ein Knorpelimplantat, welches dadurch gekennzeichnet ist, daß eine Stabreihenebene auf Lücke gesetzt ist im Vergleich zu einer benachbarten gleichausgerichteten Stabreihenebene.

Ferner ist Gegenstand der Erfindung ein Knorpelimplantat, welches dadurch gekennzeichnet ist, daß die dreidimensionale Gitterstruktur gebildet ist aus aufeinanderliegenden Stab-Gitterflächen.

Insbesondere ist Gegenstand der Erfindung ein entsprechendes Knorpelimplantat, welches dadurch gekennzeichnet ist, daß die Stab-Gitterflächen zueinander versetzt sind.

Die erfindungsgemäßen Knorpelimplantate sollten ein Elastizitätsmodul zwischen 5 und 40 N/mm<sup>2</sup> besitzen, vorzugsweise zwischen 7 und 35 N/mm<sup>2</sup>.

Gegenstand der Erfindung ist somit insbesondere ein entsprechendes Knorpelimplantat mit einem Elastizitätsmodul in einem Bereich von 7 bis 35 N/mm<sup>2</sup>.

Das Knorpelimplantat ist vorzugsweise dadurch gekennzeichnet, daß die von den Stäben gebildeten Zwischenräume (Poren) einen Durchmesser von 5 µm bis 3 mm aufweisen.

Der Durchmesser der Stäbe bei den erfindungsgemäßen Knorpelimplantaten kann ebenfalls innerhalb einer Struktur und innerhalb eines Stabes variieren. Dabei sind Werte zwischen 1 µm und 2 mm, vorzugsweise zwischen 5 µm und 1 mm, insbesondere aber zwischen 10 µm und 300 µm anzustreben.

Insbesondere ist somit Gegenstand der Erfindung ein entsprechendes Knorpelimplantat mit einem Durchmesser der Stäbe zwischen 10 µm und 1 mm.

Erfindungsgemäß können die beiden beschriebenen Strukturen, insbesondere die harten Knochenstrukturen von weichen, vliesähnlichen Strukturen aus weichen Materialien wie Gelatine oder Agar überzogen sein.

Ferner können die beiden erfindungsgemäßen Strukturtypen miteinander zu einem Gelenkersatz-Implantat kombiniert werden, welches aus einem weicheren Überbau, der Knorpelstruktur, und einem härteren Unterbau, der Knochenstruktur, besteht.

Somit ist letztlich Gegenstand der Erfindung ein Gelenkersatz-Implantat, bestehend im wesentlichen aus einem Knochenimplantat als Knochenersatzstruktur, wie oben, unten und in den Ansprüchen beschrieben, und einem Knorpelimplantat als Gelenkschicht-Struktur, wie oben, unten und in den Ansprüchen beschrieben, in funktioneller Einheit verbunden.

Die erfindungsgemäßen Ersatzstrukturen können nach an sich bekannten Methoden, zum Beispiel durch Ausbohren oder Ausfräsen von soliden Blöcken hergestellt werden, wobei hier auch das Elektrodenstrahlbohren angewandt werden kann. Auch im Spritzgußverfahren können einfache Strukturen dieser Art hergestellt werden. Dort, wo Hinterschneidungen ein direktes Ausbohren oder Gußverfahren unmöglich machen, können die Bauteile geteilt hergestellt und nachträglich miteinander verbunden werden. Dieses Verfahren kann z.B. beim Aufbringen der Knorpelersatzstruktur vorteilhaft sein, wenn z.B. eine Vliesstruktur auf die Knochenersatzstruktur aufgebracht werden soll. dabei können abbaubare Klebstoffe wie Fibrinkleber oder Gelatine verwendet werden oder aber, die Strukturen werden über eine Hitzebehandlung (z.B. Reibschweißen, thermisches Sintern) miteinander verbunden, sofern es um thermoplastische Werkstoffe handelt. Auf diese Weise können sogar große Strukturen aus einzelnen Stäben oder Substrukturen aufgebaut werden.

Es ist vorteilhaft, wenn die Strukturen mit stereolithographischen Verfahren hergestellt werden, da so auch Strukturen aus einem Stück aufgebaut werden können, deren Hinterschneidungen durch ein bohrendes Verfahren nicht realisiert werden können. Mehrere Verfahren können dabei angewendet werden, die im Folgenden als "STL-Verfahren" bezeichnet werden, und von denen einige aufgeführt werden.

Beim sogenannten „Selective Laser Sintering“ werden thermoplastische Werkstoffe pulverförmig Schicht für Schicht mit Hilfe eines Lasers verschmolzen. Die Konstruktionsdaten stammen aus einem CAD-Programm. Nachteilig bei diesem Verfahren ist, daß die Spurbreite des Lasers sehr feine Strukturen nicht ermöglicht und daß das freie, nicht verschmolzene Pulver aus den Hohlräumen der Struktur entfernt werden muß.

Besser geeignet erscheint daher das „Jet Phase Solidification“ Verfahren. Hier wird mit einer feinen Spritzdüse ähnlich dem Tintenstrahldruckerprinzip der Werkstoff Spur um Spur und Schicht für Schicht aufgetragen. Entsprechend der Düse können so sehr feine Strukturen (z.Zt bis 20µm Durchmesser) realisiert werden.

Als Knochenersatzstrukturen gut geeignet sind Strukturen aus Stabreihen (Fig.1), wobei zwei oder auch drei Stabreihen um jeweils 90° versetzt zueinander angebracht werden. Entsprechend den mechanischen Anforderungen kann sich die Dicke der Stäbe sowie deren Ausrichtung innerhalb der Struktur auch ändern, so daß die trabekuläre Knochenstruktur des zu ersetzenden Knochens besser nachempfunden werden kann.

Günstig kann es auch sein, wenn die Gitterstruktur um 45° geneigt den mechanischen Hauptspannungstrajektorien im Sinne eines "Scherengitters" folgt, wie das in Fig.2 dargestellt ist: Im Vergleich mit den parallel zu den

Hauptspannungstrajektorien angeordneten Stabstruktoren zeigen bei einer solchen versetzten Scherengitterstruktur größere Bereiche die gleiche Verformung unter einer äußeren mechanischen Belastung, da die senkrecht zu den Hauptspannungstrajektorien verlaufenden Stäbe kaum verformt werden. Eine möglichst gleiche Verformung der Knochenersatzstruktur unter Last ist jedoch zur gleichmäßigen Stimulation der anhaftenden Bindegewebszellen äußerst vorteilhaft.

Natürlich sind auch andere Grundmuster denkbar: So können z.B. aus aneinander haftenden (z.B. zusammengesinterten) Kügelchen Strukturen hergestellt werden, wobei durch Variation des Durchmessers der Kugeln oder deren Materialsteifigkeit die Struktursteifigkeit den örtlichen Gegebenheiten angepaßt werden kann. Selbstverständlich sind auch alle anderen Grundmuster und deren Kombinationen denkbar, aus denen Knochen- und Knorpelersatzstrukturen mit definierten mechanischen und geometrischen Eigenschaften hergestellt werden können.

Besonders einfach und vorteilhaft werden solche Strukturen dann mit dem STL-Verfahren hergestellt. Dabei sind zur Simulation spongiösen Knochens E-Moduli der entstehenden Strukturen zwischen 100 und 5000 N/mm<sup>2</sup>, zur Simulation kortikalen Knochens 5000 - 20.000 N/mm<sup>2</sup> anzustreben. Zum Erzielen eines hohen E-Moduls müssen den Matrixwerkstoffen ggf. Anteile an Zusatzstoffen wie Hydroxylapatit beigemischt werden, die - wie im Fall des Hydroxylapatits - auch noch osteoinduktive Eigenschaften besitzen.

Geeignete Matrixwerkstoffe sind insbesondere die Polyglycolide sowie Polylactide, insbesondere mit osteoinduktiven Beimischungen wie Hydroxylapatit, Tricalciumphosphat oder BMP ("bone morphogenic protein"). Ganz besonders gut für das Jet



5 Phase Solidification Verfahren ist Poly-D-L-Lactid (50% D-Lactid, 50% L-Lactid), ein weitgehend amorphes Polylactid, das sich hervorragend spritzgießen (z.B. mit dem Jet Phase Solidification Verfahren) läßt und ein gutes biologisches Abbauverhalten zeigt, wobei die Abbauzeiten zwischen 3 - 12 Monaten liegen.

Als Knorpelersatzstruktur sind dagegen sehr viel weichere Schichten anzustreben. Sollen diese Strukturen ebenfalls aus Stäben hergestellt werden, so sind als Stabdicke je nach E-Modul des Werkstoffes und der verwendeten Stabkonstruktion Durchmesser von 5  $\mu\text{m}$  bis 1mm, die Abstände zwischen den Stäben Längen zwischen 5  $\mu\text{m}$  - 3.0 mm anzustreben. Ein Beispiel einer solchen hochelastischen Schicht ist in Fig.3 angegeben: Hier sind zwei um 90° versetzte Stabreihen "auf Lücke" gesetzt worden, so daß eine extrem offenporige mechanisch weiche Matrix entsteht. Nimmt man als Beispiel reines Poly-L-D-Lactid mit einem E-Modul von ca 5.000 MPa an, so läßt sich die Elastizität überschlägig einfach analytisch berechnen, wenn die Biegesteifigkeit der Stäbe, nicht jedoch die deren Quersteifigkeit sowie Zugsteifigkeit berücksichtigt wird. Danach läßt sich ein E-Modul von 34 MPa einer solchen Schicht bei einem vorgegebenen Stabdurchmesser von 30  $\mu\text{m}$  und einem Abstand der Stäbe voneinander von ca. 0.15 mm erzielen. Berücksichtigt man die Tatsache, daß in einer solchen überschlägigen Rechnung die Struktur weicher gerechnet wird, als sie tatsächlich ist, und daß der E-Modul der Knorpelersatzstruktur ohnehin weicher als die physiologische Knorpelschicht sein sollte, so sollten die Abstände bei einem vorgegebenen Stabdurchmesser von 30  $\mu\text{m}$  größer als 0.15 mm gewählt werden und ca. 0.2 - 0.6 mm betragen. Eine genauere Bestimmung des E-Moduls muß ohnehin für den jeweiligen Fall mit aufwendigeren Rechnungen (z.B. nach der Methode der finiten Elemente) oder experimentell an den fertigen

Knorpelersatzstrukturen im Sinne einer Materialprüfung bestimmt werden.

Knorpelersatzstrukturen wie in dem genannten Beispiel (Fig.3) lassen sich besonders günstig im Jet Phase Solidification Verfahren herstellen, insbesondere, da eine solche Schicht direkt auf eine entsprechende Knochenersatzstruktur aufgebracht werden kann. Eine solche geordnet aufgebaute Struktur wie im genannten Beispiel aus 30 µm starken Stäben mit einem Versatz der Stäbe um 0.25 mm ergibt ein äußerst günstiges freies Verteilungsvolumen für die sich aufbauende Zellschicht von über 80%. Es kann sinnvoll sein, die dem Gelenk zugewandte Fläche der Knorpelersatzstruktur zu versiegeln. Dieses kann z.B. durch Auftragen einer dünnen Schicht aus Gelatine oder einem ähnlichen abbaubaren Werkstoff geschehen, oder aber es wird eine Folie z.B. aus Polyaminosäuren aufgeklebt oder aufgeschmolzen bzw. aufgesintert oder es werden eine oder mehrere Stabschichten dicht nebeneinander aufgebracht, wie in Fig.3 dargestellt ist. Diese Versiegelung hat zum einen den Sinn, das Abreiben der Stabstruktur zu verhindern, zum anderen hält es den Markblutkuchen in der Schicht und erhöht den auf diese Schicht wirkenden Druck.

Aus den oben beschriebenen Knochen- und Knorpelersatzstrukturen lassen sich nun Knochen- und Knorpeltransplantate sowie Strukturen für den "Direkten Biologischen Gelenkersatz" konstruieren.

#### Knochenersatzstruktur als Knochentransplantat:

Dazu werden entweder kleinere Blöcke mit Kantenlängen zwischen 2mm und 20mm aus den oben beschriebenen Strukturen (z.B. entsprechend Fig.1 und 2) im Sinne eines Granulats gefertigt, das in zu füllende Knochenhöhlen gelegt werden kann. Da im Allgemeinen spongiöse Defekte aufgefüllt werden müssen, bieten sich hierzu Struktursteifigkeiten an, die einem E-Modul des

entstehenden Materials von 100 MPa bis 5.000 MPa entspricht. Sollen kortikale Defekte ausgefüllt werden, so sind ausnahmsweise auch Struktursteifigkeiten bis 20.000 Mpa erforderlich. Es kann sinnvoll sein, die äußere Form der Granulatkörnchen im Sinne sperriger Formen zu bauen, um eine Verzahnung der Granulatkörnchen untereinander zu erzielen, damit aus diesen Granulatkörnchen ein belastbares Knochenlager geformt werden, das sich z.B. zur Aufnahme eines Implantates bei einem Endoprothesenwechsel eignet.

Es ist aber auch denkbar, anstelle von Granulatkörnern größere Defekte mit einem Stück auszufüllen, das z.B. intraoperativ aus einem großen Block herausgearbeitet wird. Besonders vorteilhaft ist es, wenn ein solches großes Stück präoperativ der Knochenhöhle angepaßt wird, indem z.B. aus den bildgebenden Daten einer CT-Untersuchung der Knochenblock diesen Daten entsprechend individuell für den bestimmten Patienten angefertigt wird. Auf diese Weise ist es auch möglich, die Knochenersatzstruktur den lokalen Steifigkeiten des zu ersetzenden Knochenlagers I anzupassen, indem z. B. die Dicke der Stäbe (sofern eine Stabstraktor gewählt wird) sich ändert oder weitere Stäbe eingefügt werden.

#### Knorpelersatzstruktur als Knorpeltransplantat:

Eine Reihe von Anwendungen sind denkbar, bei denen aus einer wie oben beschriebenen Knorpelersatzstruktur ein Implantat gefertigt werden kann. So kann z.B. für einen verschlissenen Meniskus oder Diskus (z.B. discus triangularis im Handgelenk) eine Struktur gefertigt werden (Fig.4), die als Meniskustransplantat verwendet werden kann. Besonders vorteilhafterweise wird eine solche Struktur aus der oben erwähnten Stabstraktor entsprechend Fig.3 gefertigt, wobei die eine Stabreihe der halbmondförmigen Form des Meniskus folgen sollte, so daß die Form des Meniskus entsteht (Fig.4). Die Oberflächenversiegelung könnte hier, wie in Fig.3 dargestellt,

durch eng aneinandergesetzte Stäbe einfach oder mehrschichtig erfolgen. Die Querstäbe könnten an der Meniskusbasis gebündelt und als Fäden ausgeleitet werden, an denen das Meniskustranplantat an der Gelenkkapsel verankert werden könnte.

Natürlich können durch Anpassung der Knorpelersatzstrukturen an die äußere Form auch andere Knorpelersatzimplantate gefertigt werden, z.B. für den schon oben erwähnten discus triangularis der Hand. Außer durch Bereitstellung verschiedener Standardgrößen kann natürlich auch individuell z.B. auf der Basis von CT-Daten eine individuelle Anpassung dieser Strukturen erfolgen.

#### Biologischer Gelenkersatz:

Durch Kombination der Knochen- und der Knorpelersatzstruktur kann ein biologischer Gelenkersatz konstruiert werden. Dazu wird auf eine nicht zu weiche Knochenersatzstruktur (der E-Modul dieses "Unterbaus" sollte nur dicht unterhalb des E-Moduls des ursprünglichen Knochenlagers also zwischen 45% -95% dieses E-Moduls liegen) eine Knorpelersatzstruktur im Bereich der Dicke der ursprünglichen Knorpeldicke aufgebracht. Dabei liegen diese Knorpeldicken im Bereich von 200 µm (z.B. Fingergelenk) bis ca 4 mm (Hüftgelenk). Sinnvollerweise sollte die Knorpelersatzstruktur an der dem Gelenk zugewandten Fläche im Sinne der oben beschriebenen Verfahren gut versiegelt sein, schon allein deshalb, um ein Aufreiben der Neogelenkflächen zu verhindern, was insbesondere dann wichtig ist, wenn beide Gelenkflächen ersetzt werden sollen.

Oft ist der Ersatz beider Gelenkfläche jedoch gar nicht erforderlich. So kommt es z.B. bei Osteochondrosis dissecans zu einer lokalisierten Knorpel/Knochenzerstörung nur der einen Gelenkseite. Der Durchmesser dieser Gelenkzerstörung ist begrenzt, so daß in diesen Fällen der Ersatz des Gelenkes mit

Hilfe eines in der Größe und Gelenkkontur angepaßten Zylinders erfolgen kann (Fig. 1, Fig. 2). Wie in Fig. 1 dargestellt, kann es sinnvoll sein, zwischen der Knochen- und Knorpelersatzstruktur eine "Supportschicht" (2) zu setzen, so daß die Knorpelersatzstruktur unter eine möglichst gleichmäßige Druckbelastung kommt. Auf die in Fig. 1 dargestellten Durchbrüche (3) kann dann verzichtet werden, wenn eine Zellbeladung der Knorpelstruktur vor dem Einsetzen in das Knochenlager erfolgt, z.B. durch introperative Impfung der Knorpelersatzstruktur mit Knochenmarkblut.

Sollen ganze Gelenke ersetzt werden, so ist außer der Form des Gelenkes natürlich die mechanische Struktursteifigkeit der Knochenersatzstruktur den mechanischen Gegebenheiten des zu ersetzenden Knochenlagers anzugleichen. Da die Knochensteifigkeiten physiologischerweise starken lokalen Schwankungen unterliegen, ist es günstig, wenn diese geometrischen Variationen mit einem geeigneten Herstellungsverfahren - wie z.B. mit dem geschilderten Jet Phase Solidification-Verfahren hergestellt werden.

Im Folgenden werden einige Strukturen an Hand von Abbildungen näher erläutert.

**Fig. 1:** Darstellung eines Zylinders als Knochenersatzstruktur. Die Knochenersatzstruktur ist aus um 90° zueinander versetzten Stäben dargestellt (1). Aufgesetzt wurde eine Supportstruktur (2), auf die eine (nicht dargestellte) Knorpelersatzstruktur aufgebracht werden kann. Damit Zellen aus dem Knochenmark in die Schicht der Knorpelersatzstruktur einwandern können, sind in der Supportstruktur Durchbrüche (3) vorgesehen. Mit einer derartigen Knorpelersatzstruktur wäre ein solcher Zylinder z.B. zum Ersatz eines lokalen einseitigen Knochen/Knorpeldefektes geeignet, wie er z.B. bei der osteochondrosis dissecans vorkommt.

**Fig. 2:** Darstellung eines Zylinders als Knochenersatzstruktur entsprechend Fig.1. Die Stabreihen (4) sind in diesem Beispiel im Sinne eines "Scherengitters" angeordnet.

**Fig. 3:** Aufsicht und Seitenansicht einer Knorpelersatzstruktur aus feinen Stäben (5), die auf Lücke versetzt angeordnet wurden, um eine elastische Durchfederung der Schicht zu ermöglichen. Versiegelung der dem Gelenk zugewandten Oberfläche durch paralleles Aneinanderlegen der Stäbe (6).

**Fig. 4:** Darstellung der äußeren Form eines "Meniskustransplantates". Die Grundstruktur der Stabanordnung folgt dem in Fig.3 dargestellten Prinzip. Die Stabreihen (7) folgen der Halbmondform des Meniskustransplantates. Die dazu quer dazu verlaufenden Stäbe können an der Basis des Meniskustransplantates ausgeleitet und gebündelt werden, so daß das Meniskustransplantat mit diesen so entstehenden Fäden (8) im Gelenk fixiert werden kann.

Patentansprüche:

1. Knochen- bzw. Knorpelimplantat auf Basis eines dreidimensionalen Gitters bestehend im wesentlichen aus einer Vielzahl von regelmäßig angeordneten Stäben aus einem teilweise oder vollständig bio-resorbierbaren Werkstoff, die eine geometrische dreidimensionale Struktur aus annähernd identischen Einheiten mit Zwischenräumen bilden, wobei besagte Struktur in Bezug auf Elastizität und Festigkeit auf das Gewebe abgestimmt ist, das es ersetzen soll.
2. Implantat nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die Stäbe aus kugelförmigen oder zylindrischen Untereinheiten zusammengesetzt sind.
3. Implantat nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß die Stäbe aus einem der folgenden Werkstoffe bestehen: Poly-D-Lactide, Poly-L-Lactide, Poly DL-Lactide, Hydroxylapatite, Calciumphosphate oder Mischungen, die im wesentlichen Calciumphosphate bzw. Hydroxylapatite enthalten, Collagen, Agar oder Gelatine.
4. Implantat nach einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß die äußere Geometrie der Struktur des Implantats der Struktur des zu ersetzenden individuellen Knochen/Knorpel-Gewebes angepaßt ist, so daß das Implantat aus Struktureinheiten mit regional unterschiedlichen geometrischen Parametern besteht.
5. Implantat nach Anspruch 4, dadurch gekennzeichnet, daß die Stäbe entsprechend der geforderten Festigkeit und Elastizität in den jeweiligen Bereichen des Implantats unterschiedliche Dicke besitzen und / oder daß die Abstände der Gitterstäbe in den jeweiligen Bereichen des Implantats unterschiedlich sind.

6. Implantat nach einem der Ansprüche 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, daß das Elastizitätsmodul des Implantats mindestens 60 % des Elastizitätsmoduls des jeweiligen natürlichen Knochens und mindestens 20 % des jeweiligen natürlichen Knorpels ist.

7. Knochenimplantat nach einem der Ansprüche 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, daß das dreidimensionale Gitter gebildet ist aus Einheiten von jeweils drei um etwa 90° zueinander versetzt angebrachten Stäben und die so gebildete geometrische Struktur annähernd senkrecht zueinander stehenden Ebenen von Stabreihen mit Zwischenräumen aufweist, in die natürliches Knochengewebe einwachsen kann, wobei eine der drei Stabreihen-Ebenen annähernd parallel zu der mechanischen Hauptspannungsrichtung des zu ersetzenden Knochens ist.

8. Knochenimplantat nach einem der Anspruch 1 bis 7, dadurch gekennzeichnet, daß das dreidimensionale Gitter gebildet ist aus Einheiten von jeweils drei um etwa 90° zueinander versetzt angebrachten Stäben und die so gebildete geometrische Struktur annähernd senkrecht zueinander stehenden Ebenen von Stabreihen mit Zwischenräumen aufweist, in die natürliches Knochengewebe einwachsen kann, wobei eine der drei Stabreihen-Ebenen um etwa 45° zu der mechanischen Hauptspannungsrichtung des zu ersetzenden Knochens versetzt ist, und so ein dreidimensionales Scherengitter vorliegt.

9. Knochenimplantat nach Anspruch 7 oder 8, dadurch gekennzeichnet, daß es ein Elastizitätsmodul in einem Bereich von 50 bis 20.000 N/mm<sup>2</sup> aufweist.

10. Knochenimplantat nach einem der Ansprüche 7 bis 9, dadurch gekennzeichnet, daß die von den Stäben gebildeten Zwischenräume (Poren) einen Durchmesser von 150 µm bis 3 mm aufweisen für Bereiche, in denen natürliches Knochengewebe einwachsen soll, und 1 bis 5 mm für Bereiche, in denen Gefäßzellen einwachsen sollen.



11.Knochenimplantat nach einem der Ansprüche 7 bis 10, dadurch gekennzeichnet, daß der Durchmesser der Stäbe zwischen 50  $\mu\text{m}$  und 2 mm liegt.

12.Knorpelimplantat nach einem der Ansprüche 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, daß das dreidimensionale Gitter gebildet ist aus Ebenen von jeweils um etwa  $90^\circ$  zueinander versetzt angebrachten, annähernd parallel auf Abstand liegenden Stäben, und die dadurch entstehende geometrische Struktur Zwischenräume aufweist, in die das natürliche Knorpelgewebe einwachsen kann, wobei die Anordnung der Stabreihen-Ebenen annähernd senkrecht zu der mechanischen Hauptspannungsrichtung der zu erwartenden Belastung ist.

13.Knorpelimplantat nach Anspruch 12, dadurch gekennzeichnet, daß eine Stabreihenebene auf Lücke gesetzt ist im Vergleich zu einer benachbarten gleichausgerichteten Stabreihenebene.

14.Knorpelimplantat nach einem der Ansprüche 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, daß die dreidimensionale Gitterstruktur gebildet ist aus aufeinanderliegenden Stab-Gitterflächen.

15.Knorpelimplantat nach Anspruch 14, dadurch gekennzeichnet, daß die Stab-Gitterflächen zueinander versetzt sind.

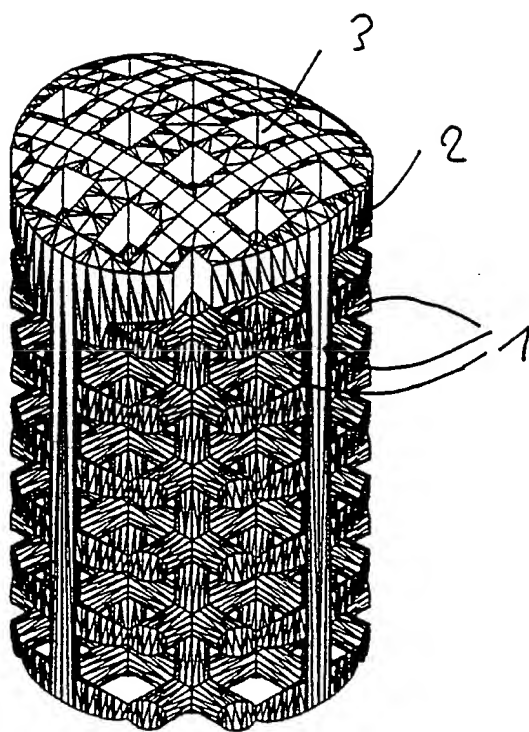
16.Knorpelimplantat nach einem der Ansprüche 12 bis 15, dadurch gekennzeichnet, daß es ein Elastizitätsmodul in einem Bereich von 5 bis 40  $\text{N/mm}^2$  aufweist.

17.Knorpelimplantat nach einem der Ansprüche 12 bis 16, dadurch gekennzeichnet, daß die von den Stäben gebildeten Zwischenräume (Poren) einen Durchmesser von 5  $\mu\text{m}$  bis 3 mm aufweisen.

18.Knorpelimplantat nach einem der Ansprüche 12 bis 17, dadurch gekennzeichnet, daß der Durchmesser der Stäbe zwischen 5  $\mu\text{m}$  und 1 mm liegt.

19. Gelenkersatz-Implantat, bestehend im wesentlichen aus einem Knochenimplantat gemäß einem der Ansprüche 7 bis 11 als Knochenersatzstruktur und einem Knorpelimplantat gemäß der Ansprüche 12 bis 18 als Gelenkschicht-Struktur, welche in funktioneller Einheit miteinander verbunden sind.

Abb. 1:



2/4

Abb. 2:



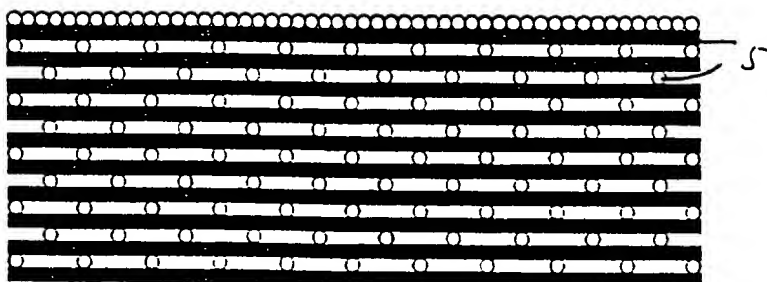
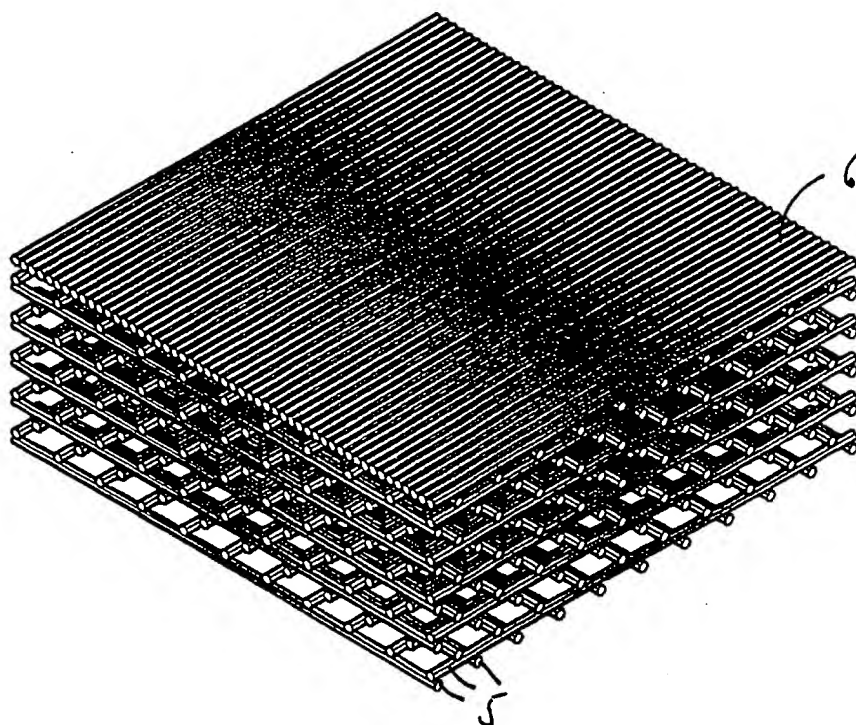
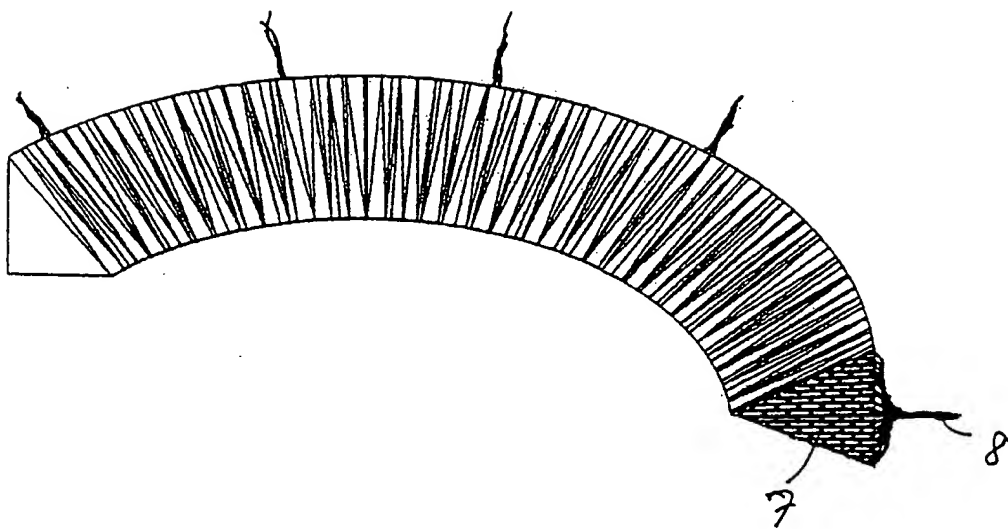
Abb. 3:

Abb. 4:



# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/DE 98/01402

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 6 A61F2/28 A61F2/30 A61L27/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 6 A61F

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	EP 0 677 297 A (TAKIRON ) 18 October 1995 see the whole document ---	1-3,6-19
X	WO 88 03417 A (MATERIAL CONSULTANTS OY) 19 May 1988 see the whole document ---	1-3,7,8
Y	DE 30 42 003 A (REIMER) 15 July 1982 see the whole document ---	1-3,6-11
Y	US 4 089 071 A (KALNBERZ) 16 May 1978 see the whole document ---	1-3,6-11
A	WO 94 09722 A (THM BIOMEDICAL) 11 May 1994 see the whole document --- -/--	1,3,7, 12,19



Further documents are listed in the continuation of box C.



Patent family members are listed in annex.

### \* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

23 October 1998

Date of mailing of the international search report

02/11/1998

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Klein, C

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/DE 98/01402

## C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 88 05312 A (MATERIAL CONSULTANTS OY) 28 July 1988 see the whole document ---	1-3,7,8
A	WO 87 07495 A (COORS BIOMEDICAL COMPANY) 17 December 1987 see abstract; figures 1-4 ---	2,3
A	WO 96 36562 A (ETEX CORPORATION) 21 November 1996 cited in the application see the whole document ---	3
A	US 4 636 219 A (PRATT) 13 January 1987 see figures 2A,2B ---	8
A	EP 0 560 279 A (ULTRAMET) 15 September 1993 ---	
A	US 5 609 638 A (PRICE) 11 March 1997 ---	
A	EP 0 543 765 A (BOLTONG) 26 May 1993 cited in the application -----	



# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/DE 98/01402

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 677297	A	18-10-1995	FI 952515 A	11-07-1995
			WO 9508354 A	30-03-1995
			JP 7148243 A	13-06-1995
			US 5711960 A	27-01-1998
WO 8803417	A	19-05-1988	FI 864457 A	04-05-1988
			AU 606903 B	21-02-1991
			AU 8235787 A	01-06-1988
			CA 1297795 A	24-03-1992
			DE 3784060 A	18-03-1993
			EP 0289562 A	09-11-1988
			JP 1501289 T	11-05-1989
			SU 1769715 A	15-10-1992
			US 5084051 A	28-01-1992
DE 3042003	A	15-07-1982	DE 3038319 A	19-05-1982
US 4089071	A	16-05-1978	DE 2641906 A	23-03-1978
			FR 2365333 A	21-04-1978
			GB 1549328 A	01-08-1979
WO 9409722	A	11-05-1994	AU 5445794 A	24-05-1994
WO 8805312	A	28-07-1988	FI 870111 A	14-07-1988
			AU 602750 B	25-10-1990
			AU 1084288 A	10-08-1988
			CA 1311689 A	22-12-1992
			DE 3789445 D	28-04-1994
			DE 3789445 T	30-06-1994
			EP 0299004 A	18-01-1989
			GR 88100012 A, B	16-12-1988
			IN 168204 A	16-02-1991
			JP 1501847 T	29-06-1989
			JP 7096024 B	18-10-1995
			KR 9513463 B	08-11-1995
			MX 167917 B	22-04-1993
			US 4968317 A	06-11-1990
WO 8707495	A	17-12-1987	US 4839215 A	13-06-1989
			AU 606603 B	14-02-1991

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/DE 98/01402

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 8707495 A		AU 7544887 A CA 1307742 A DE 3790291 C EP 0310623 A GB 2212488 A,B JP 1502642 T JP 2760793 B	11-01-1988 22-09-1992 26-06-1997 12-04-1989 26-07-1989 14-09-1989 04-06-1998
WO 9636562 A	21-11-1996	US 5676976 A AU 5865996 A CA 2220306 A CN 1184454 A CZ 9703626 A EP 0825963 A FI 974210 A NO 975247 A PL 323448 A US 5650176 A US 5683461 A	14-10-1997 29-11-1996 21-11-1996 10-06-1998 13-05-1998 04-03-1998 09-01-1998 09-01-1998 30-03-1998 22-07-1997 04-11-1997
US 4636219 A	13-01-1987	AU 579950 B AU 6631286 A CA 1265422 A DE 3683994 A EP 0225838 A FI 864973 A JP 62137050 A	15-12-1988 11-06-1987 06-02-1990 02-04-1992 16-06-1987 06-06-1987 19-06-1987
EP 560279 A	15-09-1993	US 5282861 A JP 7255832 A	01-02-1994 09-10-1995
US 5609638 A	11-03-1997	NONE	
EP 543765 A	26-05-1993	ES 2040626 B JP 7206489 A US 5605713 A	16-05-1994 08-08-1995 25-02-1997

# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/DE 98/01402

<b>A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES</b> IPK 6    A61F2/28    A61F2/30    A61L27/00		
Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK		
<b>B. RECHERCHIERTE GEBIETE</b>		
Recherchierte Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole) IPK 6    A61F		
Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen		
Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)		
<b>C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN</b>		
Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	EP 0 677 297 A (TAKIRON ) 18. Oktober 1995 siehe das ganze Dokument ---	1-3,6-19
X	WO 88 03417 A (MATERIAL CONSULTANTS OY) 19. Mai 1988 siehe das ganze Dokument ---	1-3,7,8
Y	DE 30 42 003 A (REIMER) 15. Juli 1982 siehe das ganze Dokument ---	1-3,6-11
Y	US 4 089 071 A (KALNBERZ) 16. Mai 1978 siehe das ganze Dokument ---	1-3,6-11
A	WO 94 09722 A (THM BIOMEDICAL) 11. Mai 1994 siehe das ganze Dokument ---	1,3,7, 12,19
-/--		
<div style="display: flex; justify-content: space-between;"> <span><input checked="" type="checkbox"/> Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen</span> <span><input checked="" type="checkbox"/> Siehe Anhang Patentfamilie</span> </div>		
<div style="display: flex;"> <div style="flex: 1;"> <p>* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :</p> <p>"A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist</p> <p>"E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist</p> <p>"L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)</p> <p>"O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht</p> <p>"P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist</p> </div> <div style="flex: 1;"> <p>"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist</p> <p>"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderscher Tätigkeit beruhend betrachtet werden</p> <p>"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderscher Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist</p> <p>"&amp;" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist</p> </div> </div>		
Datum des Abschlusses der internationalen Recherche		Absendedatum des internationalen Recherchenberichts
23. Oktober 1998		02/11/1998
Name und Postanschrift der internationalen Recherchenbehörde Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016		Bevollmächtigter Bediensteter  Klein, C

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	WO 88 05312 A (MATERIAL CONSULTANTS OY) 28. Juli 1988 siehe das ganze Dokument ----	1-3,7,8
A	WO 87 07495 A (COORS BIOMEDICAL COMPANY) 17. Dezember 1987 siehe Zusammenfassung; Abbildungen 1-4 ----	2,3
A	WO 96 36562 A (ETEX CORPORATION) 21. November 1996 in der Anmeldung erwähnt siehe das ganze Dokument ----	3
A	US 4 636 219 A (PRATT) 13. Januar 1987 siehe Abbildungen 2A,2B ----	8
A	EP 0 560 279 A (ULTRAMET) 15. September 1993 ----	
A	US 5 609 638 A (PRICE) 11. März 1997 ----	
A	EP 0 543 765 A (BOLTONG) 26. Mai 1993 in der Anmeldung erwähnt -----	

# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/DE 98/01402

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
EP 677297 A	18-10-1995	FI 952515 A	11-07-1995
		WO 9508354 A	30-03-1995
		JP 7148243 A	13-06-1995
		US 5711960 A	27-01-1998
WO 8803417 A	19-05-1988	FI 864457 A	04-05-1988
		AU 606903 B	21-02-1991
		AU 8235787 A	01-06-1988
		CA 1297795 A	24-03-1992
		DE 3784060 A	18-03-1993
		EP 0289562 A	09-11-1988
		JP 1501289 T	11-05-1989
		SU 1769715 A	15-10-1992
		US 5084051 A	28-01-1992
DE 3042003 A	15-07-1982	DE 3038319 A	19-05-1982
US 4089071 A	16-05-1978	DE 2641906 A	23-03-1978
		FR 2365333 A	21-04-1978
		GB 1549328 A	01-08-1979
WO 9409722 A	11-05-1994	AU 5445794 A	24-05-1994
WO 8805312 A	28-07-1988	FI 870111 A	14-07-1988
		AU 602750 B	25-10-1990
		AU 1084288 A	10-08-1988
		CA 1311689 A	22-12-1992
		DE 3789445 D	28-04-1994
		DE 3789445 T	30-06-1994
		EP 0299004 A	18-01-1989
		GR 88100012 A, B	16-12-1988
		IN 168204 A	16-02-1991
		JP 1501847 T	29-06-1989
		JP 7096024 B	18-10-1995
		KR 9513463 B	08-11-1995
		MX 167917 B	22-04-1993
		US 4968317 A	06-11-1990
WO 8707495 A	17-12-1987	US 4839215 A	13-06-1989
		AU 606603 B	14-02-1991

# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/DE 98/01402

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
WO 8707495 A		AU 7544887 A	11-01-1988
		CA 1307742 A	22-09-1992
		DE 3790291 C	26-06-1997
		EP 0310623 A	12-04-1989
		GB 2212488 A, B	26-07-1989
		JP 1502642 T	14-09-1989
		JP 2760793 B	04-06-1998
WO 9636562 A	21-11-1996	US 5676976 A	14-10-1997
		AU 5865996 A	29-11-1996
		CA 2220306 A	21-11-1996
		CN 1184454 A	10-06-1998
		CZ 9703626 A	13-05-1998
		EP 0825963 A	04-03-1998
		FI 974210 A	09-01-1998
		NO 975247 A	09-01-1998
		PL 323448 A	30-03-1998
		US 5650176 A	22-07-1997
		US 5683461 A	04-11-1997
US 4636219 A	13-01-1987	AU 579950 B	15-12-1988
		AU 6631286 A	11-06-1987
		CA 1265422 A	06-02-1990
		DE 3683994 A	02-04-1992
		EP 0225838 A	16-06-1987
		FI 864973 A	06-06-1987
		JP 62137050 A	19-06-1987
EP 560279 A	15-09-1993	US 5282861 A	01-02-1994
		JP 7255832 A	09-10-1995
US 5609638 A	11-03-1997	KEINE	
EP 543765 A	26-05-1993	ES 2040626 B	16-05-1994
		JP 7206489 A	08-08-1995
		US 5605713 A	25-02-1997